

ZEITSCHRIFT

FÜR

KREBSFORSCHUNG.

HERAUSGEGEBEN

VOM

DEUTSCHEN ZENTRALKOMITEE FÜR KREBSFORSCHUNG
ZU BERLIN.

REDIGIERT

VON

PROF. DR. D. v. HANSEMANN UND PROF. DR. GEORGE MEYER.
GEH. MED.-RAT.

REDAKTION: BERLIN W., BENDLER-STRASSE 13.

Sonder-Abdruck.

BERLIN 1908.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. 7. Bd. 1. Heft.)

Uebertragbare Rattensarkome.

Von

Prof. **C. O. Jensen** (Kopenhagen).

(Hierzu Tafel IV und 2 Textfiguren.)

Während Carcinome verschiedenen Baues bei Mäusen ziemlich häufig rkommen, scheinen sie bei Ratten selten zu sein; ausser Hanaus be-nntem Tumor (1889) liegt nur über einen einzigen übertragbaren Ratten-ncer eine Mitteilung vor, nämlich über das 1906 von Michaelis und win gefundene Mammacarcinom, mit welchem man gegenwärtig im ebslaboratorium der Berliner Charité arbeitet[1]).

Umgekehrt kommen Sarkome ziemlich oft bei Ratten vor, während rartige Geschwülste bei Mäusen selten zu sein scheinen. Es liegen ines Wissens nur sehr wenige Mitteilungen über sarkomatöse Geschwülste i diesem Tier in der Literatur vor (Haaland, Bashford).

Ich selbst fand Gelegenheit, mit zwei Mäusesarkomen Versuche anzu-llen, mit einem intraperitonealen Rundzellensarkom und einem enormen, enfalls intraabdominalen Spindelzellensarkom; keine dieser Geschwülste ss sich auf andere Mäuse übertragen, und doch wurden aus der letzteren ls von Bashford, teils von mir Impfungen an 350 Mäusen unter-nmen[2]).

---

1) Ein Mammaadenom (bei einer Ratte) mit geringer Uebertragbarkeit wurde Loeb erwähnt; ein Fibroadenom, ebenfalls bei einer Ratte, wurde von Vilh. Jensen gefunden; letzteres hat sich eine Generation hindurch über-gen lassen. Ich selber habe ein nicht übertragbares Fibroadenom untersucht.

2) Hierzu kommen die von Ehrlich, Loeb und Bashford beobachteten le, wo Carcinome bei Uebertragungen auf andere Mäuse in Sarkome übergehen.

Was übertragbare Sarkome bei Ratten betrifft, finden sich in der Literatur folgende Mitteilungen:

Die erste Beobachtung verdanken wir v. Eiselsberg (1890), der bei einer weissgrauen, ausgewachsenen Ratte ein hühnereigrosses Fibrosarkom fand, welches vor dem rechten Schulterblatte, dem Periosteum desselben adhärent, lag; kleine Stückchen Tumorgewebes wurden dem Peritoneum zweier halbausgewachsener Ratten einverleibt. Die eine derselben blieb gesund, während die andere nach ca. 5 Monaten starb und in der Bauchhöhle eine hühnereigrosse, harte Geschwulst hatte, die denselben Bau zeigte wie der ursprüngliche Tumor. Weitere Uebertragungsversuche gelangen nicht.

Umfassendere Versuche stellte Firket an (1892). Er fand bei einer im Laboratorium gestorbenen weissen Ratte zahlreiche Tumoren in der Bauchhöhle und stellte die mikroskopische Diagnose Spindelzellensarkom. Er brachte kleine Stückchen des Geschwulstgewebes mit günstigem Erfolg in die Bauchhöhle einer anderen Ratte, und aus dieser impfte er in derselben Weise andere Ratten. Die Impfungen gelangen 3 Generationen hindurch an im ganzen 5 Ratten.

Noch interessantere Resultate erzielte Velich (1898) mit einem Sarkom, das sich subperiostal am Schenkel einer Ratte entwickelt hatte; dieser Tumor liess sich leicht auf andere Ratten übertragen (9 Generationen hindurch), ja, durch einfaches Nagen an der Geschwulstmasse — entweder an der der betreffenden oder an derjenigen einer anderen Ratte — entstanden Sarkome in der Maulhöhle; auf Exstirpation folgte bald ein Rezidiv.

Um dieselbe Zeit berichtete Hlava Uebertragungen eines bei einer Ratte gefundenen Fibrosarkoms.

Am meisten Interesse bieten indess Leo Loebs Arbeiten dar, die 1901—1903 veröffentlicht wurden, indem diese nicht nur die Uebertragung von Rattensarkomen behandeln, sondern zugleich eine Reihe Versuche und Untersuchungen über die biologischen Verhältnisse der Geschwulstzellen umfassen. Loeb unterwarf 3 Rattensarkome einer näheren Untersuchung. Der erste Tumor war ein cystisches, kleinzelliges, von der Glandula thyreoidea ausgehendes Rundzellensarkom; Uebertragung gelang 40 Generationen hindurch, zuweilen sogar so leicht, dass ganz einzelne losgerissene Sarkomzellen zu genügen schienen, um bei der geimpften Ratte eine Tumorbildung zu erregen; wegen zunehmender Verunreinigung mit Bakterien starb schliesslich dieser Geschwulststamm aus. Loebs zweiter Sarkomstamm rührte von einer Ratte mit einem grossen Adeno-Carcino-Sarkom her, das ebenfalls von der Glandula thyreoidea ausging; die Hauptmasse der Geschwulst war sarkomatös, und dieses aus Spindelzellen bestehende Gewebe liess sich auf andere Ratten übertragen, so dass bei Veröffentlichung der Arbeit ein positives Resultat 8 Generationen hindurch vorlag. Auch

das dritte von Loeb besprochene Sarkom ging von der Thyreoidearegion aus und liess sich mit Erfolg auf andere Ratten übertragen[1]).

An die Untersuchungen Loebs schliessen sich die Beobachtungen von Gaylord, der während der Jahre 1904—05 3 Fälle von Sarkom (2 Fälle von Fibrosarkom in der Bauchwand, 1 cystisches Sarkom in der Gland. thyreoidea) bei Ratten fand, die sich in einem Käfig befanden, in welchem vor 2 Jahren einige mit einem von Loebs Sarkomstämmen geimpfte Ratten gelebt hatten.

Endlich liegt noch eine kürzere Mitteilung von Flexner und Jobling über ein von den Samenbläschen ausgehendes Sarkom bei einer Ratte vor; das aus Spindelzellen und polyedrischen Zellen mit untermischten Riesenzellen aufgebaute Sarkom zeigte Neigung zu infiltrativem Wachstum und zum Metastasieren und liess sich durch Impfung mit Leichtigkeit auf eine grosse Anzahl anderer Ratten übertragen[2]).

Es stehen mithin augenblicklich nur ganz einzelne transplantable Rattensarkomstämme zu Versuchen zur Verfügung, und ich glaube deshalb, dass die folgenden Mitteilungen über zwei neue, übertragbare Rattensarkome von Interesse sein können, wenn sie gleich nichts wesentlich Neues bringen.

Am 29. Januar v. J. wurden zwei graubunte Ratten, die einige Zeit vorher mit säurefesten Bazillen aus einer pseudotuberkulösen Enteritis des Rindes geimpft worden waren, getötet. Das Resultat der Impfung war negativ, es erwies sich aber, dass beide Ratten, die ein paar Monate lang zusammen eingesperrt gewesen waren, von Sarkomatose angegriffen waren. Prof. Dr. B. Bang stellte mir dieselben wohlwollend zur Verfügung. Die nähere Untersuchung ergab folgendes:

Ratte I. Ueberall am Peritoneum finden sich knotige Neubildungen, deren Grösse zwischen der eines Hanfkorns und der einer Bohne schwankt, ein einzelner Knoten am Oment ist walnussgross; am Oment und Mesenterium bilden die Geschwülste übrigens ein grösseres, unregelmässiges Konglomerat; in der Leber einzelne bis hanfkorngrosse, weissliche Knötchen; in den Lungen ähnliche Knötchen in etwas grösserer Anzahl.

Die mikroskopische Untersuchung der Knötchen zeigte das Bild eines typischen Spindelzellensarkoms (Tafel IV, Fig. 2) ohne Neigung zu regressiven Aenderungen; die Knötchen in der Leber (Tafel IV, Fig. 1) und in den Lungen erwiesen sich als Metastasen, und hier zeigte das Geschwulstgewebe entschieden infiltratives Wachstum.

---

1) Ueber denselben Tumor liegen Untersuchungen von Herzog vor, in dessen Rattenbestand der spontane Tumor gefunden wurde. Herzogs Arbeiten waren mir nicht zugänglich.

2) Hieran schliesst sich noch das Sarkom, welches Lewin bei Transplantationen eines Rattencarcinoms entstehen sah.

Ratte II. In beiden Lungen, am meisten doch in der rechten, finden sich hirsekorn- bis hanfkorngrosse, weissliche Knötchen, die teils vereinzelt, teils zu kleinen Häufchen gesammelt liegen. Sonst finden sich nirgends pathologische Aenderungen irgendwelcher Art.

Dieser Fall bietet uns ein neues Beispiel davon, dass in einem und demselben Tierbestande (Mäuse, Ratten), wie schon öfters konstatiert, gleichzeitig oder nacheinander mehrere Fälle bösartiger Geschwülste auftreten können. Eine Erklärung dieses Verhaltens vermögen wir noch nicht zu geben. Dass es ganz einfach ein Zufall sein sollte, ist wohl kaum wahrscheinlich. Haben wir es aber mit der Uebertragung eines Infektionsstoffes oder nur mit einer Uebertragung abgetrennter Geschwulstzellen zu tun? Oder liegen Eigentümlichkeiten der Stämme und vererbte Veranlagung der Entstehung der Neubildungen zugrunde? Oder ist das gleichzeitige Auftreten bei mehreren Individuen nur Einwirkungen derselben äusseren Lebensbedingungen zu verdanken? Oder haben wir es mit ganz anderen Verhältnissen zu tun, die sich unserem Blick noch nicht erschlossen haben?

Im vorliegenden Falle handelte es sich um Neubildungen von ganz demselben Bau, wie auch die Impfungsresultate mit Geschwulstgewebe aus den beiden Ratten in allem Wesentlichen ganz mit einander übereinstimmten. Eigentümlich ist das Verhalten bei der Ratte II, wo die Neubildungen sich nur in den Lungen fanden und als Knötchen auftraten, die in Form, Grösse und Anordnung Metastasen ähnlich waren.

Aus Ratte I wurden am 29. Januar Impfungen vorgenommen, teils mit zerriebener Geschwulstmasse, teils mit kleinen Stückchen der Geschwulst, an folgenden Ratten:

a) 2 graue (wilde) Ratten wurden subkutan, 2 andere graue intraabdominal geimpft; keine derselben wurde angegriffen.

b) 6 bunte Ratten, die zu einem in Berlin angekauften Stamme gehörten, wurden teils subkutan, teils intraperitoneal geimpft; keine derselben bekam eine Geschwulst.

c) 2 schwarzbunte, in Berlin angekaufte Ratten wurden subkutan geimpft; beide blieben gesund.

d) 4 graubunte und weisse Ratten aus dem Stamme des Laboratoriums, der ursprünglich aus Japan gekommen war, wurden subkutan geimpft; 1 derselben starb zufällig nach ein paar Tagen, 1 starb zufällig am 19. Februar und hatte eine kleine, indes typische, sarkomatöse Infiltration in der Muskulatur an der Impfstelle. 1 Ratte wurde am 25. März getötet und hatte nun einen 6 cm langen und $3^1/_2$ cm breiten Tumor an der Impfstelle, wie auch wenige metastatische Knötchen in den Lungen.

4 bunte und weisse Ratten desselben Stammes wurden in die Bauchhöhle geimpft; 1 derselben starb an Peritonitis. Die 3 andern wurden sämtlich von Sarkomatose angegriffen und starben nach Verlauf von

. 6—12 Wochen mit grösseren oder kleineren Knötchen in der Bauchhle, Vergrösserung der Glandeln und zum Teil mit sichtbaren Metastasen den Lungen. Figur 1 gibt in etwas verkleinerter Grösse eine (ein nig retuschierte) Photographie der einen dieser Ratten (2 Monate ch der Impfung getötet).

Aus 3 der solchergestalt angegriffenen Ratten wurden nun weitere pfungen an im ganzen 41 Ratten verschiedener Herkunft unternommen, mlich an

9 grauen Ratten, die an verschiedenen Orten gefangen worden waren; ne wurde angegriffen;

12 schwarzbunten Ratten, in Berlin angekauft; 1 bekam eine Geschwulst;

6 schwarzbunten, in Hamburg angekauften Ratten; 1 derselben bekam en Tumor;

12 schwarzbunten Ratten aus London; 2 bekamen Geschwülste;

2 graubunten Ratten aus einem dänischen Stamme; beide bekamen schwülste.

Aus einer der Londoner Ratten wurden 4 dänische Ratten geimpft, denen 3 eine Geschwulst bekamen, und aus einer der dänischen Ratten rden 5 ebenfalls dänische Ratten geimpft, von denen eine entwischte, hrend alle anderen Tumoren bekamen.

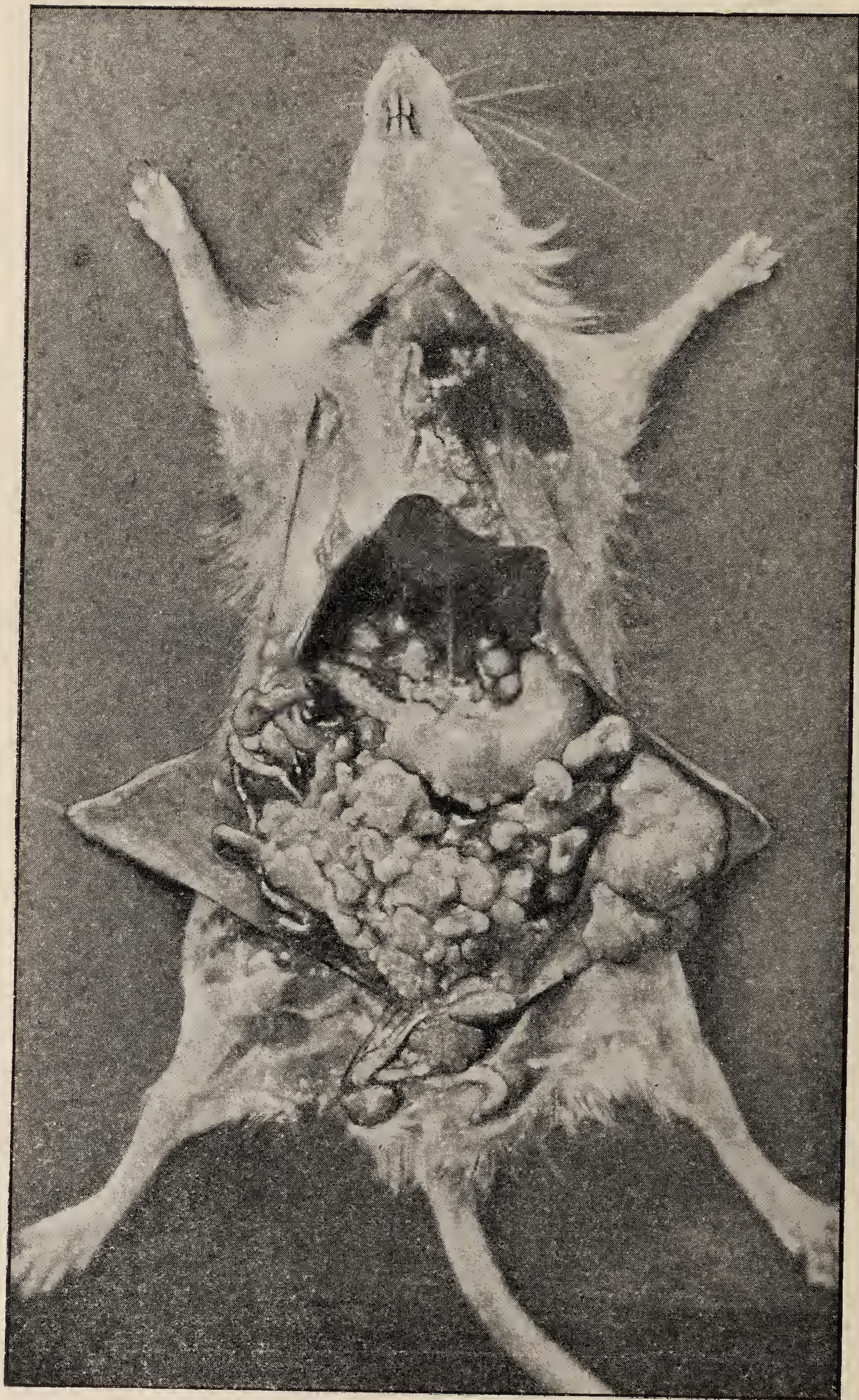
Eine Zusammenstellung sämtlicher Impfungen aus den 3 Generationen gte nun folgende Resultate:

graue Ratten	0	oder 0 pCt. angegriffen,
bunte Ratten aus Hamburg	1	oder 10,5 pCt. angegriffen,
bunte Ratten aus Berlin (3 Stämme)	1	
bunte Ratten aus London	2	
bunte und weisse Ratten aus Kopenhagen (2 Stämme)	14	oder 87,5 pCt. angegriffen;

anderen Worten: nur der Stamm des Laboratoriums von weissen und ten Ratten und ein anderer hier in der Stadt befindlicher Stamm, der ifelsohne mit dem des Laboratoriums in naher verwandtschaftlicher Beung steht, erwiesen sich als zu den Versuchen brauchbar, während ue Ratten und bunte Ratten aus London, Berlin und Hamburg kein geetes Versuchsmaterial liefern.

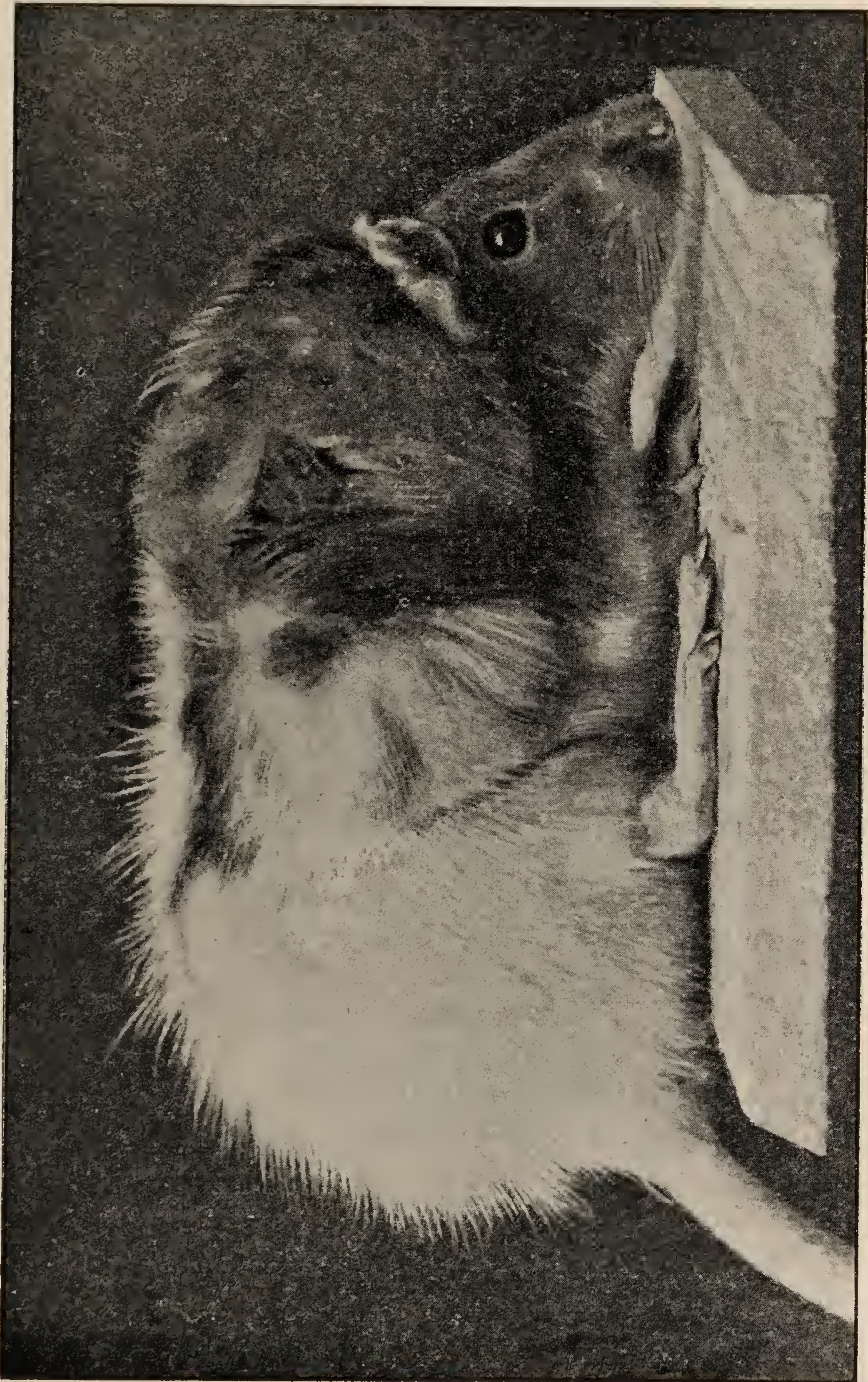
Wir haben es hier mit ganz demselben Verhalten zu tun, das uns von Mäusekrebs so gut bekannt ist; mein Mäusetumor lässt sich z. B. auf ischen, englischen und amerikanischen Mäusen „züchten“, weniger gut Pariser Mäusen, in der Regel gar nicht auf z. B. Berliner, Hamburger, ner und St. Petersburger Mäusen.

Figur 1.



Ratte, intraabdominal geimpft mit Gewebe von der Ratte I mit Spontantumor. Das Tier lebte ca. 2 Monate. (Etwas verkleinert.)

Figur 2.



atte, die ca. 10 Wochen vorher subkutan in der Nackengegend geimpft worden war, mit Spontantumor II.

Aus Ratte II wurden am 29. Januar folgende Impfungen unternommen:

2 graue Ratten wurden subkutan geimpft; keine wurde angegriffen;

2 Ratten aus dem Stamme des Laboratoriums wurden subkutan, 2 andere intraabdominal geimpft; unter diesen bekam die eine — subkutan geimpfte — einen eigrossen Tumor, der zum ulzerativen Durchbruch der Haut und zur Metastasierung nach den Lungen führte. Figur 2 ist die Photographie dieser Ratte in etwas verminderter Grösse.

Mit diesem Tumor wurden 5 bunte Ratten aus London, 5 aus Hamburg und 5 aus Berlin subkutan geimpft. Nur 1 Londoner Ratte bekam einen Tumor nach der Impfung. Von dieser wurden ferner 2 dänische Ratten (Stamm II) und 20 bunte, ganz junge dänische Ratten (Stamm III, der in keiner verwandtschaftlichen Beziehung zu dem Laboratoriumsstamme stand) geimpft. Beide erstgenannten und 12 der letztgenannten bekamen Geschwülste.

Eine Zusammenstellung sämtlicher Impfungen an 3 Generationen ergibt folgende Resultate:

2 graue Ratten	0	oder 0 pCt. angegriffen,
5 bunte Ratten aus London	1	oder 6,66 pCt. angegriffen,
5 bunte Ratten aus Berlin	0	
5 bunte Ratten aus Hamburg	0	
26 bunte Ratten aus Kopenhagen (3 Stämme)	15	oder 57,7 pCt. angegriffen.

Beide Sarkomstämme wurden weitergeführt, wenn auch nicht in dem erwünschten Umfange, da es nicht möglich war, die erforderlichen Versuchstiere zu beschaffen. Es scheint eine Steigerung der „Virulenz" stattgefunden zu haben; so hat der Tumor I in der 4.—6. Generation 100 pCt., und der Tumor II 85 pCt. positive Impfungsresultate an dänischen Ratten gegeben. Auch mit Bezug auf ausländische Rattenstämme ist dies augenscheinlich; von einer dänischen Ratte (Tumor-Generation 5) mit Tumor I wurden 5 Berliner, 3 Hamburger und 10 Londoner Ratten mit dem Ergebnisse geimpft, dass 4, bzw. 2 und 7 Geschwülste bekamen; im ganzen bekamen 11 Tiere oder 61,1 pCt. Tumoren, während dies in den 3 ersten Impfungsgenerationen nur bei 10,5 pCt. der Fall war.

Es wurden ferner an gewöhnlichen grauen Ratten (Mus decumanus), Alexandrinerratten (Mus alexandrinus) und schwarzen Ratten (Mus rattus) Impfungen vorgenommen.

Von Mus decumanus wurden 30 Individuen geimpft, die an verschiedenen Orten des Landes gefangen worden waren; bei einzelnen entwickelte sich ein kleineres Knötchen, das jedoch wieder resorbiert wurde. Von Mus alexandrinus wurden 4 im Kopenhagener Freihafen gefangene geimpft; keine derselben bekam Tumoren. An Mus rattus wurden 19 Impfungsversuche angestellt mit dem Ergebnisse, dass sich bei 1 Tiere eine grosse Geschwulst entwickelte. Endlich wurden Impfungen an 19 russischen,

n Dorpat eingefangenen Ratten unternommen, die — zum Teil wenigstens — reuzungen von M. decumanus mit M. alexandrinus oder rattus waren; eine derselben bekam einen Tumor. Um diese Impfungsresultate zu verstehen, muss man bedenken, dass Mus rattus und M. alexandrinus sehr ahestehende Formen, wahrscheinlich nur Spielarten derselben Spezies ind, ferner, dass unsere weisse Ratte eine Spielart von M. decumanus ist, ährend unsere bunten Ratten vermutlich von Mus alexandrinus hertammen[1]). Da die spontanen Tumoren bei einer bunten Ratte gefunden urden, liegt nichts Sonderbares darin, dass eine Uebertragung auf Mus attus gelang, während eine andauernde Tumorbildung bei unserem geöhnlichen grauen M. decumanus nicht beobachtet worden ist.

Uebertragungsversuche auf Mäuse gaben ein negatives Resultat, doch ildeten sich bei einzelnen Mäusen kleine Knötchen, die nach Verlauf iniger Wochen resorbiert waren.

Das Wachstum der Geschwulst scheint nach und nach an Schnelligkeit ugenommen zu haben, so dass jetzt im Laufe von 6—8 Wochen bis fast austgrosse Neubildungen entstehen; diese bilden häufig Metastasen nach nneren Organen, während ich unzweifelhafte Lymphdrüsenmetastasen bisher icht beobachtet habe.

Die Geschwulst ist fast ausschliesslich aus Spindelzellen mit spärlichen ibrillen aufgebaut; an Gefässen ist sie nicht auffallend reich. Während nfangs keine Nekrose des Gewebes beobachtet wurde, hat man bei späteren enerationen in den grösseren Geschwülsten stellenweise häufig Zerfallorgänge angetroffen.

Versuchsmaterial ist u. a. den Laboratorien in London, Berlin und ew York zugestellt worden, so dass hoffentlich auch dieser Tumor der odernen Geschwulstforschung ein wertvolles Material gewähren wird.

Literatur über spontane, übertragbare Rattensarkome.

Eiselsberg, Ueber einen Fall von erfolgreicher Transplantation eines Fibrosarkoms bei Ratten. Wiener klin. Wochenschr. 1890. No. 48.

h. Firket, De la réussite de greffes sarcomateuses en série. Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique. 1892.

lava, Cazopis ceskych lekaru. 1897. (Zeitschr. f. böhm. Aerzte.)

. Velich, Beitrag zur Frage nach der Uebertragbarkeit des Sarkoms. Wiener med. Blätter. 1898.

---

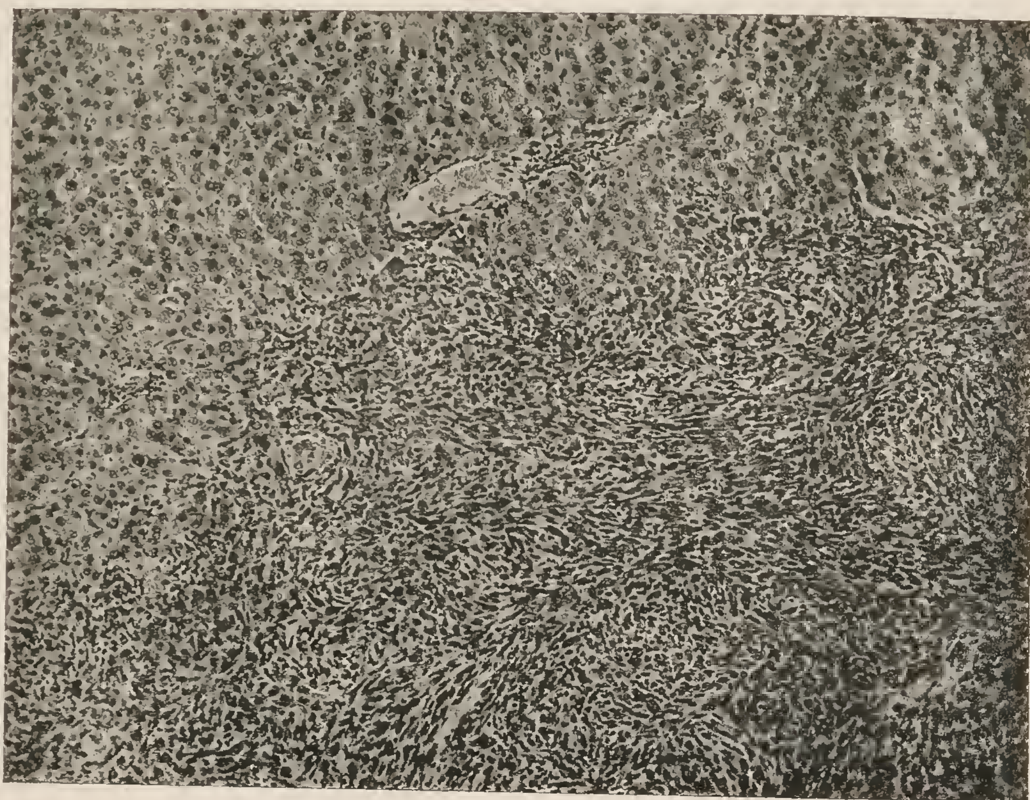
1) Die weissen und die bunten Ratten paaren sich leicht miteinander, und ist für den Augenblick wohl ziemlich schwierig, reiner, nicht gekreuzter Stämme abhaft zu werden.

Leo Loeb, On the transplantation of Tumors. Journal of Med. Research. I. 1901.
Leo Loeb, Further investigations in transplantation of Tumors. Journal of Med. Research. III. 1902.
Leo Loeb, Mixed Tumors of the thyreoid gland. The American Journal of Med. Sciences. 1903.
Leo Loeb, On some conditions determining variations in the energy of tumor growth. American Med. X. 1905.
Leo Loeb, Ueber Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weissen Ratte. Virchows Archiv. 167. Bd. 1902.
Leo Loeb, Ueber Transplantation von Tumoren. Virch. Archiv. 172. Bd. 1903.
Herzog, On Tumor-Transplantation and Inoculation. Journal of Med. Research. III. 1902.
Gaylord, Endemisches Vorkommen von Sarkomen in Ratten. Meeting of the American Association of Pathologists and Bacteriologists in Baltimore. May 1906. Ref. in Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. IV. S. 679.
S. Flexner und J. W. Jobling, Infiltrierendes und Metastasen bildendes Sarkom der Ratte. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. XVIII. No. 7. 1907.

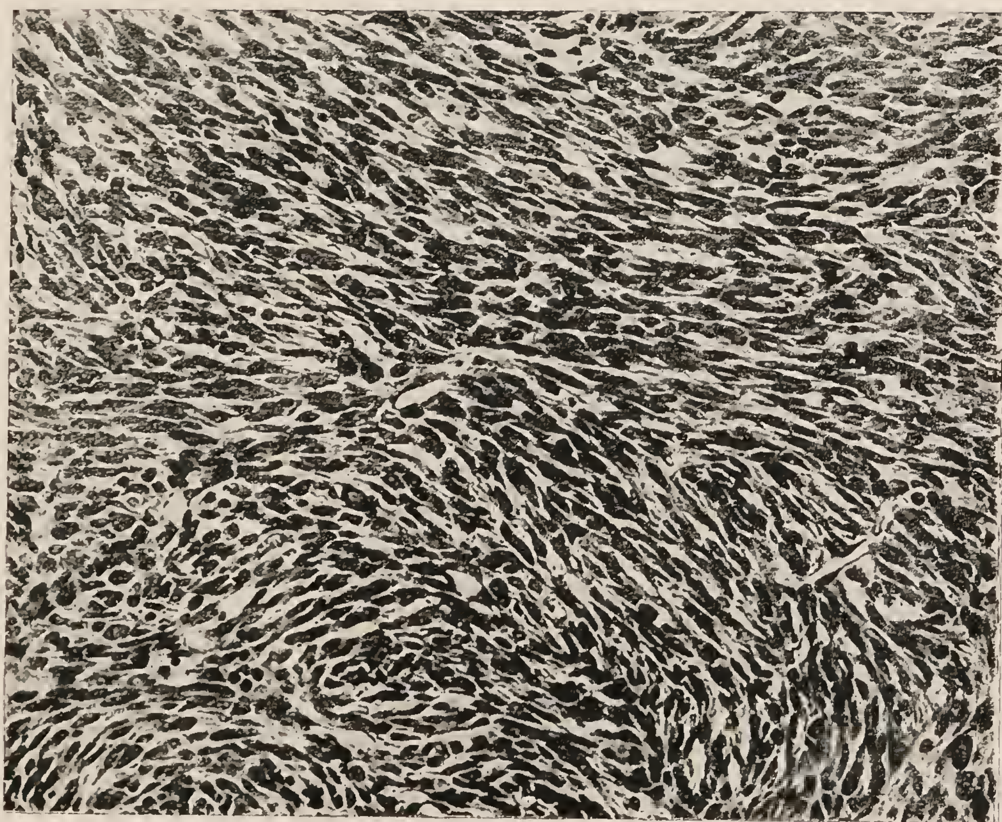
Erklärung der Figuren auf Tafel IV.

Figur 1. Metastatisches Leberknötchen. Tumor I. Schwache Vergrösserung.

Figur 2. Tumorgewebe. Tumorstamm I. Stärkere Vergrösserung. Beide Präparate waren mit Eisenhämatoxylin gefärbt. Die Mikrophotographien sind durch Max Kleinsorgs Photogravure-Clichés reproduziert.



1.



2.